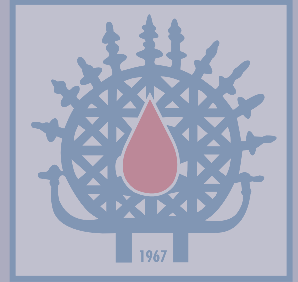
ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2013

# FİBRİNOJEN (FAKTÖR I) EKSİKLİĞİ

# TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

I. BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ







# FİBRİNOJEN (FAKTÖR I) EKSİKLİĞİ

**Dr. Ayşegül Ünüvar ve THD Hemofili Bilimsel Alt Komitesi Çalışma Grubu**

## Tanım

Kalıtsal fibrinojen hastalıkları nadirdir, başlıca tip I ve tip II olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Tip I'de dolaşımdaki fibrinojenin kantitatif özelliği etkilenir. Bu grupta **hipofibrinojenemi** (fibrinojen düzeyi <1.5 g/L) ve fibrinojenin tam eksikliği ile karakterize **afibrinojenemi** vardır. Tip II'de dolaşımdaki fibrinojenin kalitatif özelliği etkilenir, bu gruptaki **disfibrinojenemi**de fibrinojen antijen düzeyi normalken, **hipodisfibrinojenemi**de antijen düzeyi de azalmıştır. Kalıtsal fibrinojen hastalıkları dışında, edinsel nedenlerin de disfibrinojenemi ve hipofibrinojenemiye neden olabileceği unutulmamalıdır.

## Sıklık

**Afibrinojenemi**nin tahmini prevalansı 1:1.000.000'dur, ilk kez 1920 yılında tanımlanmıştır. Dünya Hemofili Federasyonu 2010 Yılı Global Sürveyans Raporu'na göre (106 ülkede yapılan) nadir kanama bozukluklarının %7'sini fibrinojen eksiklikleri oluşturur, kadınlarda erkeklere göre daha sıktır. Otozomal çekinik geçişli olduğundan, prevalanstaki coğrafi farklılıklar akraba evliliklerine bağlıdır.

## Genetik/Biyoloji

Fibrinin solübl prekürsörü olan fibrinojen, karaciğerde sentezlenen, 340 kDa ağırlığında bir proteindir. Fibrinojen, fibrin pıhtısı oluşumunda primer substrattır. Fibrinojenin trombin tarafından proteolitik olarak parçalanması sonrası fibrinopeptid A ve B'nin salınması ve polimerizasyonunu takiben, solubl olmayan fibrin monomerleri oluşur. Fibrinojen trombosit membranında bulunan $\alpha$IIb$\beta$3 integrin (glikoprotein IIb/IIIa) ile etkileşime girer, bu durum trombosit agregasyonu için gereklidir. Fibrinojen ayrıca faktör XIII

ve plazmin için de bir substrattır. Diğer yandan, fibrinojen düzeyi trombin üretiminden fazla olduğunda antitrombin ve antikoagülan fonksiyona sahiptir. Oluşan fibrin pıhtısının yüksek oranda trombin bağlama potansiyeli vardır, trombin için fibrinin bu non-substrat bağlanma potansiyeli "antitrombin I" olarak tanımlanır. Antitrombin I (fibrin) trombin üretiminde önemli bir inhibitördür. Vasküler tromboz; antithrombin I'in (afibrinojenemide olduğu gibi) yokluğu, plazma γ zincir içeriği ya da bazı disfibrinojenemilerde olduğu gibi fibrinin defektif trombin bağlaması nedeniyle olabilir.

Fibrinojenin plazma konsantrasyonu yaklaşık 1.5–3.5 g/l, yarıömrü de yaklaşık 3-5 gündür. Fibrinojen molekülü bir homodimerdir, her bir yarısı üç adet identik olmayan polipeptid zincirinden (Aα-, Bβ- ve γ-zincirleri) oluşmaktadır. Fibrinojen molekülündeki bu üç zinciri, üç gen (FGA, FGB ve FGG) kodlar ve tümü 4.kromozomun uzun kolundadır. Gen mutasyonunun homozigot ya da birleşik (compound) heterozigot kalıtımı fibrinojen düzeyinin 0.1 g/l'nin altında olmasıyla sonuçlanır.

Hipofibrinojenemili ilk olgu 1935'de bildirilmiştir. Disfibrinojenemi otozomal dominant kalıtılmaktadır, ilk olgu 1958'de tanımlanmıştır. Bugüne kadar 500'den fazla disfibrinojenemili olgu bildirilmekle birlikte, kesin insidansı bilinmemektedir, çoğu vakanın tanı alamadığı düşünülmektedir. Disfibrinojenemide tanıda altın standard moleküler defektin saptanmasıdır. FGA R35'teki "missense" mutasyonu en sık saptanan defekt olup, olguların %40'ında mevcuttur. Ayrıca, bazı mutasyonlar klinik fenotip için de prediktiftir. Örneğin, Aa zincirindeki R573C substitüsyonu tromboza eğilim yaratırken, Aa zincirinin amino terminal bölgesindeki mutasyon kanama ile birliktedir. Yine, fibrinojenin Aa zincirindeki bazı mutasyonlar herediter amiloidozun özel bir formu ile birliktelik gösterir.

Afibrinojenemi veya hipofibrinojenemide 80'den fazla farklı mutasyon tanımlanmıştır (özellikle FGA geninde). Kalıtsal fibrinojen hastalıkları gen çalışmaları için http://www.geht.org/databaseang/fibrinogen/ adresinden yararlanılabilir.





## Klinik

A. *Afibrinojenemi/hipofibrinojenemi*

Kanama/Tromboz: Afibrinojenemi değişen ağırlık derecesine göre kanama eğilimi gösterir. Klinik fenotip ile genotip her zaman paralellik göstermez, aynı genotipe sahip iki farklı hastanın kanama paterni farklılık gösterebilir. Uzun süre bir problem olmayabileceği gibi, spontan, yaşamı tehdit eden kanamalar olabilir. Olguların %85'i yenidoğan döneminde göbek kanaması ile kendini gösterir. Mukoza kanaması, hematomlar en sık rastlanan diğer kanama bulgularıdır. Kas-iskelet sistemi kanamaları hemofiliden daha az olmakla birlikte relatif olarak sıktır, ancak genellikle ağır artropati gelişimine neden olmaz. Merkezi sinir sistemi kanaması ise en ciddi kanama yerlerindendir. Ayrıca, menometrorajiye de neden olabilir.

Bu vakalarda, paradoksal olarak hem arter, hem ven trombozu gelişebilir. İran kökenli bir çalışmada 55 afibrinojenemili hastada kanama ve/veya trombotik bulgular bildirilmiştir.

Hipofibrinojenemili olgular ise genellikle asemptomatiktir. Kanama, genellikle invazif girişimi takiben veya eşlik eden farklı bir kanama bozukluğu varsa gelişebilir. Semptomatik olgularda kanama paterni afibrinojenemiye benzer, ancak daha hafiftir. Bazı hipofibrinojenemili olgularda kronik karaciğer hastalığı gelişimi saptanmaktadır. Bunun nedeni, anormal fibrinojenin bozulmuş salınımı sırasında, agregatların hepatositlerdeki endoplazmik retikulumda birikmesidir.

Gebelik ilişkili komplikasyonlar: Afibrinojenemi ve hipofibrinojenemide tekrarlayan düşükler, ante- ve post-partum kanamalar olabilir.

Diğer: Afibrinojenemili olgularda cerrahiyi takiben yara iyileşmesinde bozulma da bildirilmiştir. Ayrıca, bazı vakalarda spontan dalak rüptürü gelişimi saptanmıştır. Afibrinojenemik hastaların eritrosit sedimentasyon hızı tipik olarak çok düşüktür.

Gecikmiş aşırı duyarlılık deri testi yapıldığında, fibrin depolanması olamayacağı için endürasyon yanıtı da alınamaz.

B. *Disfibrinojenemi*

Klinik fenotipi tahmin edilememektedir, 250'den fazla olgunun olduğu bir derlemede hastaların %53'ü asemptomatik kalmış, %26'sında kanama, %21'inde tromboz, saptanmıştır. Bu olgularda trombotik risk, edinsel risk faktörleri ve diğer trombofili nedenlerinin varlığında artar. Hem arter, hem venöz tromboz gelişebilir, arteryel tromboz sıklığı venöz trombozdan daha azdır. Bazı disfibrinojenemili olgularda cilt nekrozu tanımlanmıştır.

Bu olgulardaki tromboz riski iki mekanizma ile açıklanabilir: (i) anormal fibrinojenin trombini bağlama bozukluğu nedeniyle trombin düzeylerinde artışa neden olması (ii) anormal fibrinojenin oluşturduğu fibrin pıhtısının plazmin degradasyonuna dirençli olması.

Son zamanlarda, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonu olan olgularda yüksek disfibrinojenemi sıklığı dikkati çekmiştir.

**Laboratuvar Tanı**

*Afibrinojenemi:* PZ, aPTZ ve TZ belirgin uzamıştır. Kanama zamanı da genellikle uzundur. Fibrinojen gerek fonksiyonel, gerek antijenik ölçümle saptanamaz.

*Hipofibrinojenemi:* Pıhtılaşma testleri fibrinojen eksikliği ile orantılı olarak uzamıştır, TZ en hassas testtir. Edinsel nedenler dışlanmalıdır, bu durumda aile çalışmaları da yardımcı olabilir.

*Disfibrinojenemi:* TZ, disfibrinojenemi için genellikle en hassas testtir. TZ genellikle uzundur, ancak nadiren normal (Oslo I gibi) ya da kısalmış da olabilir. Heparin etkisi dışlanmalıdır, reptilaz zamanı da genellikle uzamıştır, ancak kısalmış, bazen de normal olabilir. Bazı olgularda reptilaz zamanı TZ'den daha hassastır.





Özellikle disfibrinojenemili olgular başta olmak üzere tüm tipler için kesin tanı moleküler defektin saptanmasıyla (özelleşmiş az sayıda laboratuvarda yapılmakla birlikte) konur. Mutasyonun saptanması klinik fenotip hakkında bilgi vermektedir. Örneğin; FI Bremen (Aa Gly17 → Val)'de kanama sorunu ve yara iyileşmesinde gecikme vardır. Bazı disfibrinojenemi olguları [Aa Arg16→His (Bern IV ve Milano XI)] asemptomatiktir ya da hafif bir kanama eğilimi vardır. FGG mutasyonu olanlar genellikle asemptomatiktir, ancak %5'inde kanama, %30'da tromboz vardır. Arg554→Cys (Chapel Hill III, Paris V ve Dusart) gibi bazı mutasyonlar tromboz ile birliktedir, kanama görülmez. Ayrıca, disfibrinojen Barcelona III, Haifa I veya Bergamo II, p.Arg301His (Arg275His)'deki gamma zincirindeki mutasyona bağlı olup trombozla birliktedir. Diğer yandan, birçok disfibrinojenemi, özellikle Aa zincirinin amino-terminal bölgesindeki mutasyonlar [Detroit; p.Arg38Ser (Arg19Ser) veya Mannheim I; p.Arg38Gly (Arg19Gly)] kanama ile birliktelik gösterirken, Aα-zincirindeki bazı mutasyonlar ise herediter amiloidozun özel bir formu ile karakterizedir. E545V (E526V) amino asid substitüsyonu, amiloidoz ile ilişkili mutasyonların en sık saptananıdır.

Buna karşılık afibrinojenemide genotip-fenotip korelasyonu her zaman saptanamamaktadır. Modifiye eden genler/alleller bu farklılığa neden olabilir.

Afibrinojenemili bir olguya genetik çalışma yapıldığında, Avrupa kökenli kişilere ilk önce FGA IVS 4+1 mutasyonunun araştırılması önerilmektedir, FGA 11-kb delesyonu da ikinci sırada bakılması gereken mutasyon olarak verilmektedir. FGA ekson 2 ve FGG ekson 8 ise disfibrinojenemili olgularda ilk taranması gereken bölgelerdir (disfibrinojenemi mutasyonlarının %45'i bu gruptadır).

**Tedavi**

Fibrinojen eksikliklerinin konvansiyonel tedavisi **epizodik tedavi (kanadıkça tedavi)**dir, kanama sırasında en kısa zamanda fibrinojen verilmelidir. Bu amaçla TDP veya KP tedavi seçenekleri arasında olsa da, viral inaktivasyon uygulanmış fibrinojen konsantresi

tercih edilmelidir. Dünyada kullanılan ve değişik viral inaktivasyon yöntemleri uygulanan dört adet fibrinojen konsantresi vardır. Bunlar: Clottagen (LFB, les Ullis, Fransa), Fibrinogen HT (Benesis, Osaka, Japonya), FibroRAAS (Shanghai RAAS, Shanghai, Çin) ve Haemocomplettan P (CSL Behring, Marburg, Almanya)'dir. Sonuncu preparat, 1 gramlık flakonlar şeklinde ülkemizde mevcuttur.

Diğer bir yaklaşım kanamayı önlemek için erken yaşlarda ya da gebelikte düşüğü önlemek için yapılan **primer profilaksi** (birincil koruma tedavisi) veya kanaması olanlarda tekrarlayan kanamaları önlemek için uygulanan **sekonder profilaksi** (ikincil koruma tedavisi) yaklaşımıdır.

Fibrinojen replasmanında başlıca üç sorun vardır:

1. Tedavi kişiselleştirilmelidir, çünkü her hastada tedaviye yanıt ve farmakokinetik farklıdır.
2. Ciddi trombotik komplikasyon riski
3. Priyonların ve diğer patojenlerin bulaşma riski

Hasta ve ailesinde kanama ve/veya tromboz öyküsü tedavi yaklaşımında önemli bir rehber olabilir. Genellikle, fibrinojen düzeyi <0.5 g/L olan olgularda mikrovasküler kanama riski artmıştır.

**Verilecek fibrinojen miktarı:** Genellikle 50 mg/kg verildiğinde (İngiliz Rehberi'nde 30 mg/kg) fibrinojen konsantrasyonu 1 g/l artar. İnfüze edilen fibrinojenin yarıömrü tüketim olmadıkça 3–5 gündür. Ancak, yine hatırlatmak gerekirse, fibrinojenin farmakokinetiği bireysel değişkenlik gösterdiğinden, tedavi kişiselleştirilmeli, fibrinojen düzey takibine göre doz ve tedavi sıklığına karar verilmelidir.

Faktör yerine koyma tedavisinden sonra sadece 2 olguda inhibitör gelişimi saptanmıştır.

Viral inaktive edilmiş fibrinojen konsantresine ulaşılamayan acil durumlarda TDP veya kriopresipitat da kullanılabilir, ancak bu





ürünlerin viral inaktivasyonu olmadığından acil durumlar dışında kullanılmamalıdır.

**Traneksamik asit** mukozal kanama ya da diş çekimi gibi girişimlerden sonra kanamayı önlemek için kullanılabilir, ancak tromboz riskini arttırabileceğinden, özellikle bireysel ya da ailevi tromboz riski yüksek olanlarda dikkatle kullanılmalıdır. Hematüride, gebelik, cerrahi ya da immobilizasyon gibi durumlarda kullanımından kaçınılmalıdır.

**Fibrin yapıştırıcılar** yüzeyel yaralarda ya da cerrahi girişimlerde kullanılabilir.

Menometroraji durumunda Kadın Doğum ve Hastalıkları uzmanı ile ortak bir takip ve tedavi planı oluşturulmalıdır.

A. *Spontan kanamaların tedavisi*

**Afibrinojenemi:** Fibrinojen konsantresi tercih edilmelidir, amaç fibrinojen düzeyini >1 g/L'ye çıkarmak ve klinik cevabı takip etmektir. Klinik cevap ve laboratuvar monitorizasyonuna göre tedavi düzenlenmelidir, tekrarlayan dozlar gerekebilir. Genellikle önerilen yaklaşım; fibrinojen düzeyinin hemostaz sağlanana kadar >1 g/L, yara iyileşmesi tamamlanana kadar da > 0.5 g/L'de tutulmasıdır. Bu vakalarda tedavi düzenlenirken artmış tromboz riski her zaman dikkate alınmalıdır. Bazı olgularda topikal fibrin yapıştırıcı ya da traneksamik asid, yüzeyel ya da mukoza kanamalarında tek başına yeterli olabilir.

B. *Profilaksi endikasyonları*

Kısıtlı sayıdaki veriler nedeniyle, günümüzde primer profilaksiyi şimdilik önermek mümkün değildir, ancak vakaya ve aile öyküsüne göre karar verilebilir. Sekonder profilaksi yaşamı tehdit eden ya da merkezi sinir sistemi kanaması gibi tekrarlama riski olabilecek kanamalarda düşünülmelidir. Tedavi dozu ve sıklığı fibrinojen düzeyi >0.5 g/L olacak şekilde belirlenmelidir.

C. *Cerrahi girişimlerde tedavi*

Afibrinojenemi: İran'da yapılan bir çalışmada tedavi verilmeyen 55 olgunun 23'ünde (%40) postoperatif kanama bildirilmiştir. Bu nedenle, hemostaz sağlanana kadar fibrinojen düzeyi >1 g/L, yara iyileşmesi tamamlanana kadar da > 0.5 g/L'de tutulmalıdır.

Disfibrinojenemi: Kanama fenotipi bilinen olgularda pre-operatif dönemde fibrinojen düzeyi >1 g/L'ye yükseltilmeli, hemostaz sağlanana kadar bu değer sürdürülmeli, yara iyileşmesi tamamlanana kadar da > 0.5 g/L'de tutulmalıdır. Fibrinojen konsantresi nedeniyle venöz tromboz riski de artabilir, bu nedenle kompresyon çorapları (compression stockings) ve profilaktik heparin kullanımı düşünülebilir. Trombotik fenotipi olanlar, özgeçmiş ve soygeçmiş özelliğine göre, daha önce yayınlanmış trombofili rehberlerine göre, kompresyon çorapları ve düşük molekül ağırlıklı heparinle tedavi edilmelidir. Hem kanama, hem trombotik fenotipi olanlar en komplike gruptur ve fibrinojen düzeyi >1 g/L olarak sürdürülecek şekilde ve DMAH ile tedavi edilmelidir.

Asemptomatik ya da ilk kez cerrahi girişim uygulanacak vakalara karar verilirken fonksiyonel fibrinojen düzeyi (düzeyi <0.5 g/L olanlar kanamaya daha çok eğilimlidir), hastanın önceki kliniği, ailede kanama ya da tromboz öyküsü dikkate alınmalıdır. Örneğin diş çekimi için traneksamik asid kullanımı kan ürünü kullanımınından uzaklaştırırken, cerrahi sırasında kullanımı venöz tromboz riskini arttırabilir, bu nedenle ailede ya da hastada venöz tromboz öyküsü varsa kullanılmamalıdır.

Özel durumlar: fibrinojen eksikliği, gebelik, doğum ve menoraji

Konjenital afibrinojenemili gebe kadınlarda embriyonik implantasyon normaldir, ancak fibrinojen replasmanı yapılmadıkça gebelik genellikle gestasyonun 5-8. haftaları arasında spontan abortusla sonuçlanır. Fibrinojen düzeyini >0.6 g/L'de sürdürmek, mümkünse >1.0 g/L'de tutmak önerilir. Daha düşük (<0.4 g/L) fibrinojen düzeylerinin gebeliği sürdürmede yeterli olduğu





kanıtlanmışsa da, bu düzey hemorajik komplikasyonları önleyememektedir. Doğum sırasında fibrinojen düzeylerinin >1.5 g/L (ideal olarak >2.0 g/L)'de sürdürülmesi önerilse de, yüksek düzeyde yapılan replasmanın tromboembolik olaylara neden olabileceği de unutulmamalıdır. Özellikle kriyopresitat kullanılıyorsa, içeriğinde fibrinojene ilave olarak yüksek miktarda bulunan faktör VIII ve von Willebrand faktör bu riski daha da arttırabilecektir. Replasmanın hangi doz ve sürede yapılacağının laboratuvar testlerine göre belirlenmesi takip ve tedavide daha yardımcı olacaktır.

Hipofibrinojenemili kadınların da gebelikte sorunları olabilir. Düşük fibrinojen düzeyi olanların düşük yapma riski de daha yüksektir. Diğer yandan, disfibrinojenemili hastalarda da disfibrinojenemi tipine bağlı olarak gebelikte problemler gelişir.

Menoraji fibrinojen hastalığı olan kadınlarda, özellikle afibrinojenemide önemli bir sorundur. Tedavide östrojen–progestoron preparatları yararlı olabilir. Gereğinde oral demir preparatları da tedaviye eklenmelidir.







## Yararlanılan Kaynaklar

1. Bolton-Maggs PH, Perry DJ, Chalmers EA, Parapia LA, Wilde JT, Williams MD, et al. The rare coagulation disorders--review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Haemophilia 2004; 10(5): 593-628.
2. De Moerloose P, Neerman-Arbez M. Congenital fibrinogen disorders. Semin Thromb Hemost 2009; 35(4): 356-66.
3. Bornikova L, Peyvandi F, Allen G, Bernstein J, Manco-Johnson MJ. Fibrinogen replacement therapy for congenital fibrinogen deficiency. J Thromb Haemost 2011; 9(9): 1687-704.
4. Girolami A, Vettore S, Ruzzon E, Marinis GB, Fabris F. Rare and unusual bleeding manifestations in congenital bleeding disorders: an annotated review. Clin Appl Thromb Hemost 2012; 18(2):121-7.
5. Peyvandi F, Bolton-Maggs PH, Batorova A, De Moerloose P. Rare bleeding disorders. Haemophilia 2012; 18 (Suppl 4): 148-53.
6. Aubrey-Bassler FK, Sowers N. 613 cases of splenic rupture without risk factors or previously diagnosed disease: a systematic review. BMC Emerg Med 2012; 12: 11.
7. Yang L, Stanworth S, Baglin T. Cryoprecipitate: an outmoded treatment? Transfus Med 2012; 22(5): 315-20.
8. Sørensen B, Larsen OH, Rea CJ, Tang M, Foley JH, Fenger-Eriksen C. Fibrinogen as a hemostatic agent. Semin Thromb Hemost 2012; 38(3): 268-73.
9. Escobar MA. Advances in the treatment of inherited coagulation disorders. Haemophilia 2013 Apr 22. doi: 10.1111/hae.12137. [Epub ahead of print]
10. De Moerloose P, Casini A, Neerman-Arbez M. Congenital fibrinogen disorders: An update. Semin Thromb Hemost 2013 Jul 12 [Epub ahead of print].